

На правах рукописи



**СИТДИКОВ РУЗАЛЬ РУСТАМОВИЧ**

**СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ *n*-трет-  
БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНА, СОДЕРЖАЩИХ ПЕПТИДНЫЕ,  
ПОЛИГИДРОКСИЛЬНЫЕ И АМИДОАНТРАХИНОНОВЫЕ ФРАГМЕНТЫ**

02.00.03 - Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2014

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор  
**Стойков Иван Иванович**

**Официальные оппоненты:** **Гаврилова Елена Леонидовна,**  
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г.Казань

**Газизов Альмир Сабирович**  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова» РАН, г.Казань

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», г.Екатеринбург

Защита диссертации состоится «04» декабря 2014 года в 15 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 по химическим наукам при ФГАОУВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского (Приволжского) федерального университета и на сайте КФУ ([www.kpfu.ru](http://www.kpfu.ru)). Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, ФГАОУВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», научная часть.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

И.о. Ученого секретаря  
диссертационного совета Д 212.081.30  
доктор химических наук

Я.А. Верещагина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ<sup>1</sup>

**Актуальность темы исследования.** Развитие химии метациклофанов открыло исключительно широкие возможности для создания перспективных супрамолекулярных рецепторных структур для распознавания широкого круга «гостей». Применение макроциклических полидентатных структур, сочетающих в себе центры связывания с фрагментами природных биополимеров, направленное на создание биомиметических систем, привлекает все большее внимание исследователей. Решение данной задачи необходимо для разработки высокоселективных систем разделения субстратов, адресной доставки лекарств и медицинской диагностики.

Исключительно удобной исходной синтетической макроциклической платформой является тиакаликс[4]арен. Привлекает лёгкость его получения и синтетическая доступность трёх стереоизомеров (*конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*), способных фиксировать требуемую ориентацию центров связывания в пространстве. Кроме того, возможность функционализации как «верхнего», так и «нижнего» ободов тиакаликсаренов позволяет получить рецепторные структуры, селективность которых легко варьировать путём изменения природы и количества связывающих групп.

Предлагаемый нами подход заключается в объединении преимуществ тиакаликс[4]арена (существование нескольких конфигураций, возможность реализации положительного и отрицательного аллостерического эффекта) со свойствами природных биополимеров (олигопептидов и олигосахаров) и установлении закономерностей молекулярного распознавания некоторых биологически значимых субстратов, что в перспективе может служить фундаментом для конструирования супрамолекулярных рецепторных систем и материалов.

**Степень разработанности темы исследования.** Большинство ранее проведённых исследований в рамках обозначенной темы было направлено на дизайн и синтез производных каликс[4]аренов, содержащих фрагменты биополимеров (аминокислот и углеводов). Было показано, что полученные производные селективно связывают ряд «гостей» (некоторые аминокислоты, белки и нуклеиновые кислоты). Производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие фрагменты аминокислот или углеводов, ранее не были получены, и, таким образом, в литературе отсутствует информация о методах синтеза и свойствах подобных полидентатных пептидо- и гликойтиакаликсаренов.

**Цели и задачи работы** заключаются в разработке подходов к синтезу пептидо-, полигидроксисодержащих (углеводных) и амидоантрахиноновых производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, а также в оценке их комплексообразующих свойств.

**Научная новизна работы** состоит в следующем:

- впервые синтезированы тетразамещённые по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арены, содержащие фрагменты 2-амино-2-метилпропанола, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, дофамина, аминоклюкозы, 1- и 2-амидоантрахинона, глицилглицина,

---

<sup>1</sup> Автореферат оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11 – 2011 ДИССЕРТАЦИЯ И АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ Структура и правила оформления

этилового эфира аланина, а также этиловых эфиров, гидразидов и фенилсемикарбазидов на основе глицина и глицилглицина;

- синтезированы новые *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арены, функционализированные гетероциклическими, ароматическими, мочевиными, семикарбазидными, углеводными и аминокислотными группами;

- впервые разработаны синтетические подходы к получению амидоспиртов на основе *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена с различным количеством (от четырех до шестнадцати) гидроксильных групп;

- впервые установлено влияние конфигурации макроциклических производных на комплексообразующие свойства амидокислот, амидоспиртов и амидоантрахинонов на основе *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена;

- разработан метод получения фенилсемикарбазидов аминокислот на основе трёх конфигурационных изомеров *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Синтезированы новые тетразамещённые по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арены в конфигурациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*, содержащие аминокислотные, гидроксиамидные, мочевиные и амидоантрахиноновые фрагменты. На основе хлорангидридов тетракислот *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена получены новые дофамидные производные в конфигурациях *частичный конус* и *1,3-альтернат*. Синтезированы новые ароматические, углеводные, мочевиные и семикарбазидные производные *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена. Разработаны методы функционализации *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена фрагментами аминокислот и гидразидов по нижнему ободу и методы синтеза фенилсемикарбазидов на их основе. Предложена и реализована методология синтеза функционализированных углеводных производных тиакаликс[4]арена.

**Методология и методы исследования.** В рамках проведённых исследований был использован широкий набор методов, в том числе последние методологические разработки в области целенаправленного органического синтеза («темплатный» эффект катиона при функционализации нижнего обода *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена), современные методы установления структуры и состава макроциклических соединений (ИК- и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия), размеров и морфологии коллоидных частиц (метод динамического светорассеяния).

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработка методов синтеза тетразамещённых по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих гидроксиамидные, 1- и 2-амидоантрахиноновые и сложноэфирные группы. Синтез стереоизомеров тетразамещённых по нижнему ободу производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих дофамидные группы, с использованием метода активированных эфиров на основе тетракислот *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена.

2. Синтез производных иминодиуксусной кислоты, глицин- и диглицинтиакаликс[4]аренов, содержащих эфирные, гидразидные, мочевиные, семикарбазидные и ароматические фрагменты.

3. Разработка методов функционализации стереоизомеров *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена флуорофорными 1- и 2-амидоантрахиноновыми фрагментами в качестве потенциальных рецепторных молекул на некоторые анионы и дикарбоновые кислоты.

**Личный вклад автора.** Основная экспериментальная работа и выводы сделаны самим автором.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием целого ряда современных физико-химических методов анализа.

**Апробация работы.** Результаты исследований докладывались на V Международном симпозиуме «Supramolecular Systems in Chemistry and Biology» (Киев, 2009), V Международном симпозиуме «Design and Synthesis of Supramolecular Architectures» (Казань, 2009), Международном симпозиуме «Advanced science in organic chemistry» (Мисхор, 2010), Итоговой научной конференции Казанского федерального университета (Казань, 2010), X Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2011), VIII Всероссийской конференции по электрохимическим методам анализа "ЭМА-2012" (Уфа, 2012).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 4 статьи и 4 тезиса докладов.

**Объём и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста, включает 34 рисунка и 17 таблиц. Состоит из введения, трёх глав, выводов и списка использованных библиографических источников, включающего 135 ссылок.

В первой главе представлен обзор литературных данных по получению производных каликсаренов, содержащих аминокислотные, пептидные и углеводные фрагменты, синтезу макроциклических рецепторов на их основе, а также их применению.

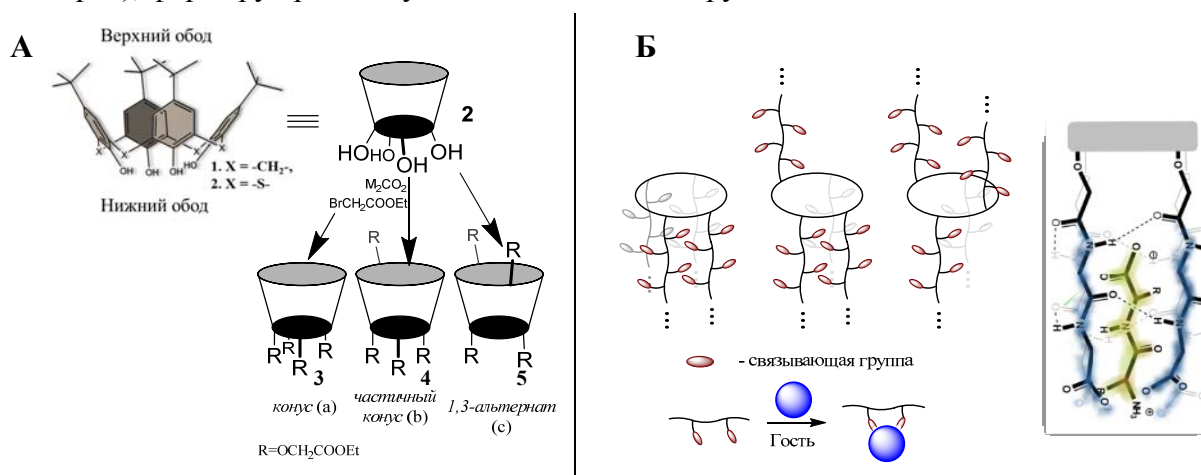
Основные результаты экспериментальных исследований, их обсуждение приведены во второй главе. Рассмотрены различные подходы к получению тетразамещенных по нижнему ободу производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена. Изучены основные закономерности, связывающие структурные факторы и возможность получения функционализированных пептидо- и гликотиакаликс[4]аренов. Обсуждены основные факторы влияния структуры глицин- и диглицинтиакаликсаренов на комплексообразующие и агрегационные свойства.

Экспериментальная часть работы, включающая описание проведённых синтетических, физико-химических и физических экспериментов, приведена в третьей главе диссертации.

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, является частью исследований по основному научному направлению «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений». Исследования проводились при поддержке гранта РФФИ 12-03-00252-а «Мульти(тия)каликс[4]арены как компоненты самособирающихся наночастиц: дизайн и закономерности самоассоциации и агрегации с дикарбоновыми, amino- и гидроксикислотами» (2012-2014).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение в макроциклическую платформу заместителей, содержащих протондонорные пептидные и полигидроксильные группы, позволяет добиться значительного сродства полученных структур к биомacroмолекулам, таким как ДНК, РНК и белки, вследствие большой площади контакта и их способности к многоцентровым полидентатным взаимодействиям. Из *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена при использовании «темплатного» эффекта щелочных металлов можно получить тетразамещённые по нижнему ободу производные в трёх конформациях: конус, частичный конус и 1,3-альтернат с различным числом и расположением функциональных групп относительно каликсаренового кольца (рис.1). Сочетая платформу тиакаликс[4]арена и комплексообразующую способность пептидных (карбамоильных) и полигидроксильных фрагментов, можно конструировать рецепторные структуры, достигая максимального соответствия между связывающими сайтами рецептора и субстрата. Конфигурации тиакаликс[4]арена позволяют ориентировать вокруг макроциклической платформы разное количество заместителей (от одного до четырёх), формируя различную топологию «многоруких» подандов.



**Рис.1.** А) Стереизомеры тиакаликс[4]арена. Б) Возможные типы организации центров связывания в пространстве.

В то же время пептидные и полигидроксильные фрагменты способны формировать высокоорганизованную пространственную структуру полифункциональных синтетических рецепторов. Помимо участков связывания «гостей» особый интерес представляет введение в макроциклическую структуру «сигнальных» групп. Одним из наиболее успешных подходов для внедрения данной функциональности является введение светочувствительных

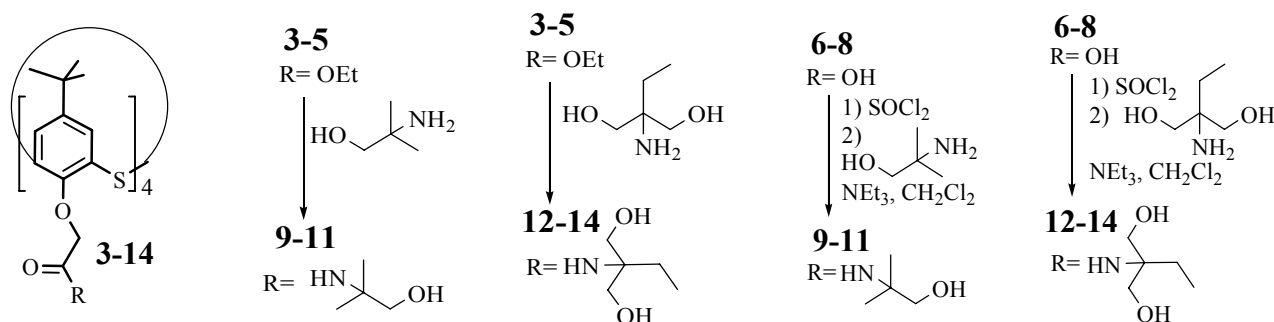
фрагментов. Особый интерес представляет получение колориметрических и флуоресцентных рецепторов на каликсареновой платформе вследствие простоты и высокой чувствительности спектральных методов. В связи с этим нами была исследована возможность введения в состав макроцикла флуоресцентных и хромофорных антрахиноновых групп как одних из наиболее доступных и эффективных сигнальных меток.

## 1 Синтез производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих полигидроксильные фрагменты по нижнему ободу

Сложность поставленной задачи заключается в том, что зачастую разработанные ранее синтетические методы трудно применимы в случае производных тиакаликс[4]арена и низкомолекулярных прекурсоров, являющихся полифункциональными соединениями, содержащими несколько реакционных центров, что особенно характерно при проведении реакции с аминоспиртами и семикарбазидами.

Первым этапом исследования являлась разработка подходов к синтезу тиакаликс[4]аренов **9–20**, содержащих амидные и гидроксильные фрагменты, такие как аминсахара. Для решения поставленной задачи было решено исследовать ацилирование модельных аминов, содержащих одну и две гидроксильные группы с разной степенью доступности аминогруппы и нуклеофильности гидроксильных групп. Оказалось, что аминотетраэфиры **3–5** на основе тиакаликс[4]арена приводит к целевым соединениям только в случае стерически менее загруженного 2-амино-2-метилпропанола в конфигурации *частичный конус* (табл.1). Реакция с 2-амино-2-этил-1,3-пропандиолом не проходила совсем, и были выделены исходные соединения.

Таблица 1. Выходы продуктов **9–14**, %.



<i>конус</i> ( <b>3</b> , R=OEt; <b>6</b> , R=OH)	- ( <b>9</b> )	- ( <b>12</b> )	36% ( <b>9</b> )	- ( <b>12</b> )
<i>частичный конус</i> ( <b>4</b> , R=OEt; <b>7</b> , R=OH)	98% ( <b>10</b> )	- ( <b>13</b> )	53% ( <b>10</b> )	45% ( <b>13</b> )
<i>1,3-альтернат</i> ( <b>5</b> , R=OEt; <b>8</b> , R=OH)	- ( <b>11</b> )	- ( <b>14</b> )	34% ( <b>11</b> )	59% ( <b>14</b> )

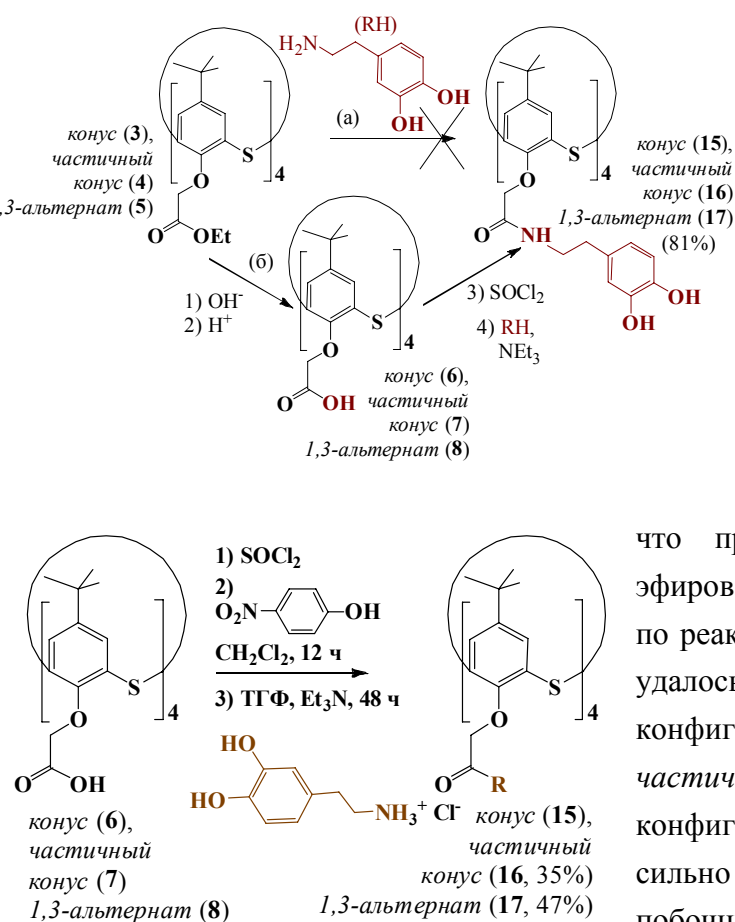
В связи с полученными результатами было изучено ацилирование ряда аминоспиртов (табл.1) хлорангидридами тетракислот на основе тиакаликс[4]арена **6–8**. Целевые амиды **9–11**, **13**, **14** были получены с удовлетворительными выходами. По-видимому, невысокие выходы продуктов **9–11**, **13**, **14** обусловлены как стерической загруженностью реакционных центров, так и протеканием побочных реакций *O*-ацилирования.

В случае дофамина при прямом ацилировании хлорангидридами тетракислот **6–8** удалось получить только производное **17** в конфигурации *1,3-альтернат* с выходом 81%. В

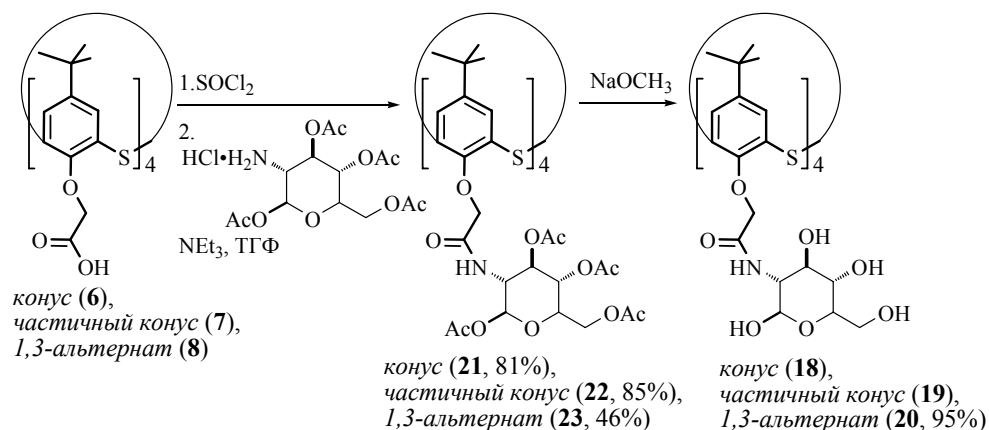
остальных случаях образовывалась смесь продуктов *N*- и *O*-ацилирования, из которой выделить в индивидуальном виде целевые продукты не удалось.

Для варьирования реакционной способности карбоксильной группы было решено применить более селективные методы с использованием активированных эфиров. Оказалось,

что при использовании *n*-нитрофениловых эфиров тиакаликс[4]арена, получаемых *in situ* по реакции *n*-нитрофенола с хлорангидридами, удалось получить соединение **17** в конфигурации *1,3-альтернат*, а также *частичный конус* **16**. Однако в случае конфигурации *конус* **15** целевой продукт сильно загрязнен частичнозамещенными побочными компонентами.



Предложенные выше подходы не позволили получить тиакаликс[4]арены **18–20**, содержащие фрагмент глюкозамина. Поэтому гидроксильные функциональные группы глюкозамина предварительно были превращены в сложноэфирные, а свободная аминогруппа проацилирована хлорангидридами тетракислот **6–8** на основе тиакаликс[4]арена. Выходы соединений **21–23** составили 50–80%. Удаление защитных групп проводили действием метилата натрия в спирте. Так было получено производное **20** в конфигурации *1,3-альтернат* с выходом 95%.

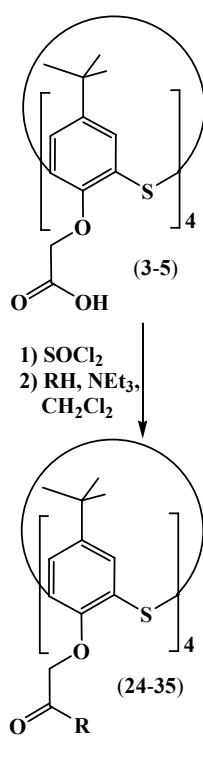




## 2 Синтез производных *p*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих пептидные фрагменты по нижнему ободу

Следующим этапом исследования стала разработка подходов к синтезу аминокислотных производных тиакаликс[4]арена. Олигопептиды представляют собой удобные строительные блоки для конструирования синтетических рецепторов. В отличие от углеводов, роль которых, в основном, структурообразующая, белки в организме несут разнообразную функциональную нагрузку, начиная с процессов генетического кодирования до тонкой регуляции всех биохимических реакций. Поэтому введение пептидных фрагментов в состав полифункциональных макроциклических производных открывает новые пути как для создания искусственных ферментов и ионных каналов, так и для распознавания поверхности белка.

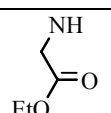
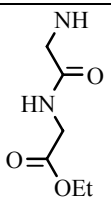
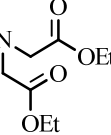
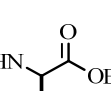
Ацилированием предварительно полученных этиловых эфиров аминокислот хлорангидридами тетракислот **6–8** получены производные тиакаликсарена **24–35**, содержащие фрагменты этиловых эфиров глицина, диглицина, аланина и иминодиуксусной кислоты в трёх стереоизомерных конфигурациях: *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*. Выходы составили 60-95%.



(3-5)

1) SOCl<sub>2</sub>  
2) RH, NEt<sub>3</sub>,  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(24-35)

R	<i>конус</i>	<i>частичный конус</i>	<i>1,3-альтернат</i>
	82% ( <b>24</b> )	81% ( <b>25</b> )	85% ( <b>26</b> )
	87% ( <b>27</b> )	85% ( <b>28</b> )	89% ( <b>29</b> )
	72% ( <b>33</b> )	61% ( <b>34</b> )	91% ( <b>35</b> )
	84% ( <b>30</b> )	90% ( <b>31</b> )	85% ( <b>32</b> )

Для оценки способности полученных макроциклов **24–29** к распознаванию ионов и оценки степени внутримолекулярной водородной связи были проведены эксперименты по жидкостной пикратной экстракции. Экстракция иона Ag<sup>+</sup> в случае диглицильных производных **27–29**, по-видимому, эффективнее, чем в случае глицильных производных **24–26**, что, вероятно, объясняется большей доступностью тиольных фрагментов вследствие усиления степени водородного связывания между заместителями нижнего обода макроцикла. Для выяснения характера водородных связей (меж- или

Структура соединения **25** в конфигурации *частичный конус* подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рис.2).

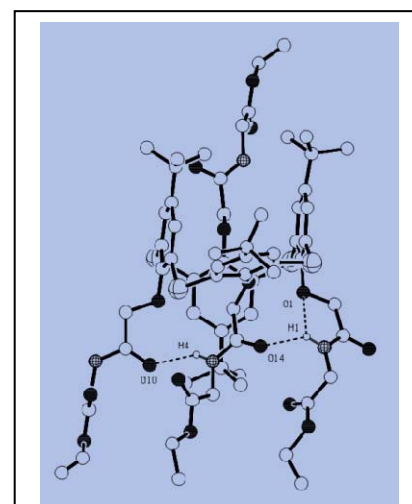
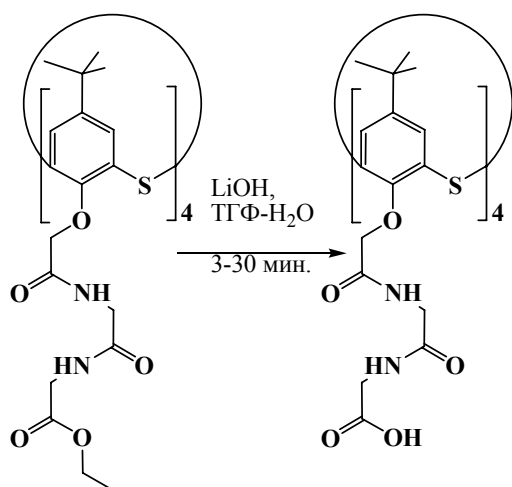


Рис.2. Молекулярная структура соединения **25** в кристалле.

внутримолекулярных) в соединениях **24–29** методом динамического светорассеяния в метаноле показано отсутствие наноассоциатов в диапазоне концентраций  $10^{-2}$ – $10^{-4}$  моль/л.



конус (**27**),  
частичный конус (**28**),  
1,3-альтернат (**29**)

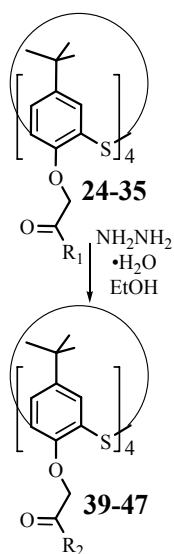
конус (**36**, 80%),  
частичный конус (**37**, 84%),  
1,3-альтернат (**38**, 84%)

Исследование зависимости ИК-спектров от концентрации раствора пептидотиакаликсаренов **24–26** в хлороформе также подтверждает внутримолекулярный характер водородных связей. Полное отсутствие самоассоциации в растворах полученных пептидотиакаликсаренов **24–29** является нехарактерным для ранее описанных амидов на основе тиакаликс[4]арена, а также каликс[4]аренов, содержащих пептидные фрагменты по верхнему ободу.

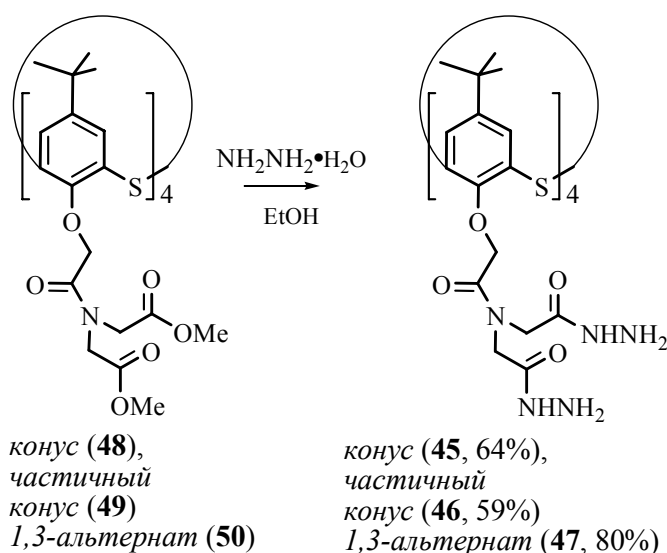
Гидролизом синтезированных этиловых эфиров соединений **27–29** получены кислоты на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **36–38**.

### 3 Синтез производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих пептидогидразидные фрагменты по нижнему ободу

Введение дополнительных карбоамидных фрагментов потенциально способно изменить комплексообразующие свойства полученных соединений. В связи с этим интересно проследить изменения реакционной и рецепторной способности в ряду производных тиакаликс[4]арена, содержащих фрагменты этиловых эфиров глицина, глицилглицина и иминодиуксусной кислоты. Гидразиолизом синтезированных этиловых эфиров **24–29** были получены гидразиды на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов **39–44**. На выходы целевых продуктов **39–44** большое влияние оказывает конформация макроцикла, а именно растворимость продуктов. Так, высокие выходы были получены в случае конфигурации *1,3*-альтернат.



R <sub>1</sub> =	R <sub>2</sub> =	конус	частичный конус	1,3-альтернат
 <b>24–26</b>	 <b>39–41</b>	61% ( <b>41</b> )	56% ( <b>40</b> )	94% ( <b>39</b> )
 <b>27–29</b>	 <b>42–44</b>	72% ( <b>42</b> )	54% ( <b>43</b> )	91% ( <b>44</b> )
 <b>33–35</b>	 <b>45–47</b>	- ( <b>45</b> )	- ( <b>46</b> )	- ( <b>47</b> )

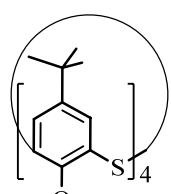
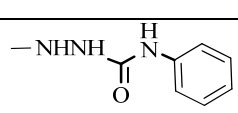
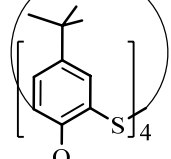
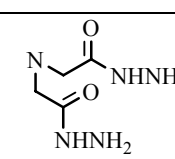
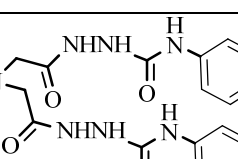


При переходе к производным **33–35**, то есть при увеличении количества близкорасположенных функциональных групп, выделить целевые продукты реакции не удаётся. В связи с этим были синтезированы метиловые эфиры иминодиуксусной кислоты на основе тиакаликсарена **48–50**. Взаимодействием метиловых эфиров производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **48–50** с гидразингидратом были получены соответствующие гидразиды **45–47** с

высокими выходами.

Исследования комплексообразующих свойств полученных эфиров **24–29** и гидразидов **39–44** по отношению к ряду анионов (фториду, хлориду, бромиду, иодиду, ацетату, нитрату и дигидрофосфату) показали, что макроциклы не взаимодействуют со всеми изученными анионами, что, очевидно, связано с образованием внутримолекулярных водородных связей. Кроме этого при помощи УФ-спектроскопии были изучены комплексообразующие свойства синтезированных глицил- и глицилглицилгидразидов **39–44** на основе тиакаликс[4]арена по отношению к нитратам ртути (II), серебра (I) и меди (II). Наиболее существенные изменения в электронных спектрах указанных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов в присутствии изученных нитратов металлов, а именно bathochromic сдвиг и hypochromic эффект полосы поглощения при 260 нм, наблюдаются при взаимодействии данных макроциклов с нитратом серебра.

Далее были исследованы способы функционализации полученных пептидо-тиакаликсаренов фрагментами, содержащими хромофорные и дополнительные протондонорные группы. Было предложено введение семикарбазидных фрагментов в структуру тиакаликс[4]аренового макроцикла. Первоначально было проведено ацилирование семикарбазида в различных условиях, ни одно из которых не привело к получению целевых продуктов, и были выделены исходные макроциклы. В связи с этим был предложен иной способ синтеза целевых соединений, заключающийся в реакции изоцианатов с гидразидными производными тиакаликс[4]арена. В качестве изоцианата был выбран фенилизотиоцианат, так как фенильный фрагмент можно использовать для изучения комплексообразования полученных соединений методом УФ-спектроскопии. Таким образом, были получены фенилсемикарбазида на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **54–59** и **61** с хорошими выходами. Выходы продуктов уменьшаются с увеличением расстояния от макроциклического кольца и количества функциональных групп.

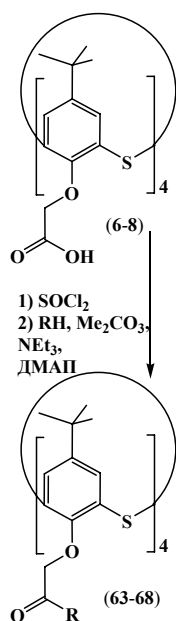
	$R_2$	$R_3$	конус	частичный конус	1,3-альтернат
 <b>42-47</b>	$-\text{NHNH}_2$ <b>51-53</b>		80% (54)	82% (55)	92% (56)
 <b>54-62</b>	 <b>42-44</b>		60% (57)	61% (58)	86% (59)
	 <b>45-47</b>		- (60)	51% (61)	- (62)

#### 4 Синтез флуоресцентно-активных производных тиакаликс[4]арена

С целью синтеза новых флуоресцентно-активных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена было изучено получение макроциклов, содержащих антрахиноновые фрагменты, обладающие стабильной окраской красных оттенков. Доступность, биологическая активность и высокий квантовый выход флуоресценции привели к тому, что в последние десять лет производные антрахинона привлекают особое внимание в качестве сигнальных меток, люминофоров, лекарственных препаратов, сорбентов, полимерных добавок, а также в качестве интеркаляторов для распознавания нуклеиновых кислот и служат прекурсорами для синтеза антибиотиков антрациклинового ряда. Помимо флуоресцентных свойств химия антрахинонов привлекает особое внимание исследователей благодаря возможностям для создания электрохимических сенсоров за счёт окислительно-восстановительных реакций антрахинонов, в частности, использование равновесий антрахинон-антрагидрохинон (оксантрон).

Первоначальные эксперименты показали, что даже с высокоэффективными ацилирующими реагентами, такими как хлорангидриды тетраакислот **6-8** на основе тиакаликс[4]арена, образуются смеси продуктов, что связано с очень низкой нуклеофильностью аминогруппы в купе со стерическими препятствиями, а также с низкой растворимостью аминоантрахинонов. Кроме перечисленного, особенности спектров ЯМР  $^1\text{H}$  смесей, полученных при взаимодействии хлорангидридов тетраакислот **6-8** с 1- и 2-аминоантрахинонами, указывают на вероятное протекание побочных реакций.

Варьирование условий ацилирования 1- и 2-аминоантрахинонов показало, что для синтеза целевых соединений **63-68** наиболее эффективно использовать смесь карбоната калия с каталитическими количествами диметиламинопиридина (ДМАП) в ацетоне.



R	конус	частичный конус	1,3-альтернат
	71% ( <b>63</b> )	56% ( <b>64</b> )	27% ( <b>65</b> )
	48% ( <b>66</b> )	81% ( <b>67</b> )	23% ( <b>68</b> )

## 5 Рецепторные свойства *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих N-амидоантрахиноновые флуорофорные группы

Сочетание в макроциклической структуре пространственной предорганизации стереоизомеров тиакаликс[4]арена (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*) с хромоформными антрахиноновыми фрагментами и протонодонорными амидными группами открывает перспективы создания высокоэффективных синтетических рецепторов на биологически важные анионы.

При сравнении флуоресцентных спектров амидоантрахинонов **63–65** на основе тиакаликс[4]арена хорошо заметны значительные изменения вида и интенсивности спектра излучения для различных стереоизомеров (рис.3).

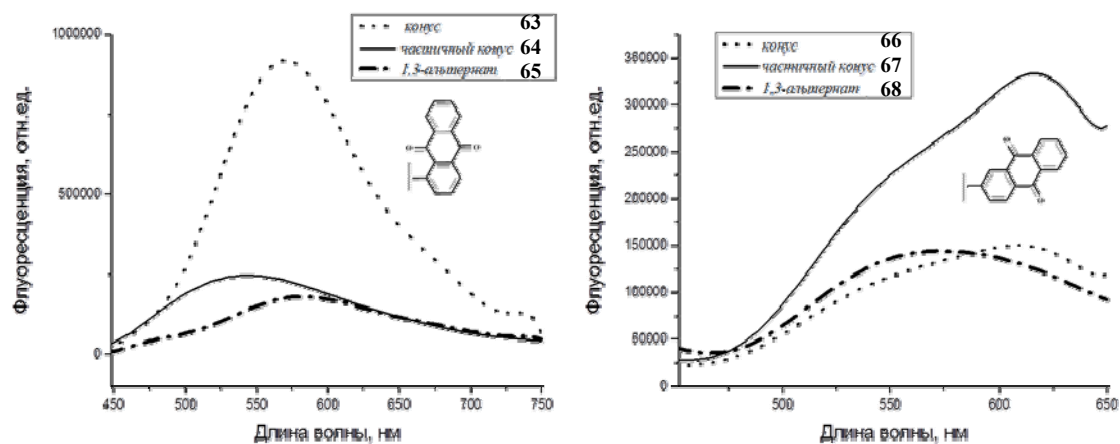


Рис.3. Спектры флуоресценции соединений **63–65** ( $10^{-5}$  М, возбуждение при 420 нм) и **66–68** ( $10^{-5}$  М, возбуждение при 380 нм) в дихлорметане.

Вероятной причиной такой дифференциации является образование внутримолекулярных эксимеров. Так, по-видимому, в случае конфигурации *конус* **63**, более сильная флуоресценция наблюдается в результате образования устойчивого эксимерного комплекса за счёт жёсткой структуры стереоизомера, в сочетании с максимально близким расположением четырёх флуорофоров друг относительно друга. В отличие от производных

1-аминоантрахинона, в спектрах испускания макроциклических тетраантрахинонамидов **66–68**, содержащих фрагмент 2-аминоантрахинона, присутствуют два максимума при 550 нм и 600 нм, относящиеся к испусканию изолированной антрахиноновой группы и эксимера, образуемого двумя пространственно сближенными антрахиноновыми остатками соответственно. По-видимому, это обусловлено снижением доли эксимерного продукта, а также общим ухудшением способности к флуоресценции и участием во внутримолекулярной сети водородных связей 2-амидоантрахинонового фрагмента по сравнению с производными 1-аминоантрахинона. Так, неожиданно, более эффективным по сравнению с соединением *конус 66* оказался стереоизомер частичный *конус 67*. В связи с этим взаимодействие производных 2-аминоантрахинона на основе тиакаликс[4]арена с анионами отражается более сложным образом на спектрах флуоресценции, за счёт изменения сигналов флуорофора и связанного эксимера.

Тетраамиды **66–68** проявляют сенсорные свойства по отношению ко всем представленным анионам, причём характер аналитического сигнала и специфичность сенсоров **66–68** определяются конфигурацией тиакаликс[4]аренового макроцикла (табл.2).

Влияние взаимодействия амидов, содержащих антрахиноновый флуорофор, с анионами тетрабутиламмония на спектральные характеристики обобщены в таблице 2. Разнонаправленный характер изменений люминесцентных свойств соединений **66–68** при взаимодействии с каждым из анионов указывает на возможность применения данных соединений для создания массива флуоресцентных молекулярных сенсоров на анионы в физиологическом (миллимолярном) диапазоне концентраций.

**Таблица 2.** Изменения в спектрах флуоресценции соединений **66–68** при взаимодействии с анионами тетрабутиламмония. Приведены изменения интенсивности испускания при 550 нм и при 600 нм.

	F <sup>-</sup>		Cl <sup>-</sup>		Br <sup>-</sup>		I <sup>-</sup>		H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>		Ac <sup>-</sup>		NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	
	550 нм	600 нм	550 нм	600 нм	550 нм	600 нм	550 нм	600 нм	550 нм	600 нм	550 нм	600 нм	550 нм	600 нм
<i>конус-66</i>	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	⊗	↑↑	⊗	↑↑	↑↑	↑↑	⊗	↓↓	↓↓
<i>частичный конус-67</i>	↑↑	↓↓	↑↑	⊗	⊗	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	⊗	⊗
<i>1,3-альтернат-68</i>	В	-	↑+Н	-	⊗	-	↓↓	-	↓↓	-	↓↓	-	↓↓	-

\*↑↑ - интенсивность испускания увеличивается, ↓↓ - интенсивность испускания уменьшается, ⊗ - интенсивность испускания не изменяется, В-батохромный сдвиг, Н-гипсохромный сдвиг.

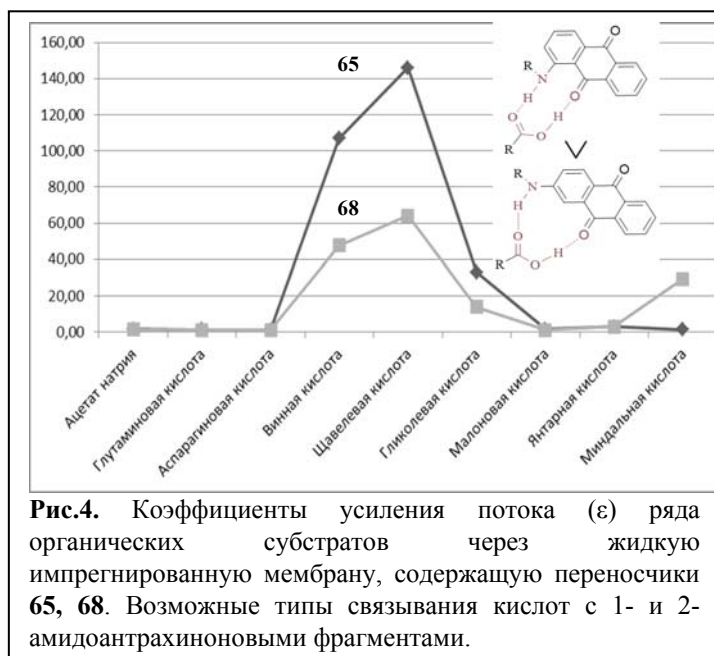
Способность соединений **65** и **68** к эффективному и селективному транспорту некоторых дикарбоновых, α-гидрокси- и α-аминокислот через липофильную мембрану была исследована методом мембранной экстракции (табл.3). Величины потока массопереноса субстратов – ацетата натрия и ряда кислот: глутаминовой, аспарагиновой, винной, щавелевой, гликолевой, малоновой, янтарной и миндальной приведены в таблице 3. Сравнение величин массопереноса с данными «холостого» эксперимента показало, что введение в мембрану переносчиков **65** и **68** приводит к увеличению скорости транспорта субстратов в 140 раз. Наибольшее значение коэффициента усиления потока наблюдается для щавелевой кислоты. Величины потоков ( $j_i$ ) через мембрану рассчитывались по начальным

линейным участкам зависимости концентрации транспортируемого вещества в принимающей фазе от времени.

**Таблица 3.** Величины потоков массопереноса ( $j_i^a$ , кмоль·м<sup>-2</sup>·с<sup>-1</sup>) ряда «гостей» через жидкую липофильную мембрану (25°C), содержащую переносчики **65** и **68**.

№	$j_i$								
	транспортируемые субстраты								
	Ацетат натрия	Глутаминовая кислота	Аспарагиновая кислота	Винная кислота	Щавелевая кислота	Гликолевая кислота	Малоновая кислота	Янтарная кислота	Миндальная кислота
pK <sub>a</sub>	-	2.10	1.99	3.03	1.25	3.83	2.85	4.21	3.37
$j$	$1.3 \cdot 10^{-11}$	$2.8 \cdot 10^{-12}$	$5.7 \cdot 10^{-12}$	$4.4 \cdot 10^{-11}$	$5.0 \cdot 10^{-12}$	$9.4 \cdot 10^{-12}$	$2.9 \cdot 10^{-11}$	$1.3 \cdot 10^{-11}$	$1.5 \cdot 10^{-9}$
<b>65</b>	$2.1 \cdot 10^{-11}$	$3.7 \cdot 10^{-12}$	$6.5 \cdot 10^{-12}$	$4.7 \cdot 10^{-9}$	$7.3 \cdot 10^{-10}$	$3.1 \cdot 10^{-10}$	$4.3 \cdot 10^{-11}$	$3.8 \cdot 10^{-11}$	$2.1 \cdot 10^{-9}$
<b>68</b>	$1.7 \cdot 10^{-11}$	$3.2 \cdot 10^{-12}$	$6.8 \cdot 10^{-12}$	$2.1 \cdot 10^{-9}$	$3.2 \cdot 10^{-10}$	$1.3 \cdot 10^{-10}$	$3.5 \cdot 10^{-11}$	$3.9 \cdot 10^{-11}$	$4.4 \cdot 10^{-8}$

<sup>a)</sup> Погрешность определения величины потока массопереноса  $\pm 5\%$ . Площадь мембраны  $S=9.616 \text{ см}^2$ .



Оказалось, что введение соединений **65** и **68** в мембранную фазу приводит к различным величинам коэффициентов усиления потока ( $\epsilon = j_i/j_0$ ) изученных субстратов через жидкие импрегнированные мембраны. Для амидоантрахинонов **65** и **68** прослеживается зависимость между силой кислот и интенсивностью трансмембранного переноса (рис.4). Соответственно, максимальные значения коэффициента усиления потока показаны для дикарбоновых кислот: щавелевая кислота > винная кислота > гликолевая кислота.

Тиакаликс[4]арен **65**, содержащий 1-амидоантрахиноновый фрагмент, оказался более эффективным переносчиком, продемонстрировав наибольшую транспортную способность по отношению к щавелевой кислоте. В случае винной кислоты высокая степень связывания, на наш взгляд, объясняется наличием потенциальных центров координации в молекуле винной кислоты и, как следствие, образованием дополнительных водородных связей, стабилизирующих комплекс.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Впервые синтезированы 48 тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих мочевиные, семикарбазидные, 1-амидоантрахиноновые, аминокислотные и углеводные фрагменты, а также сложнэфирные,

гидразидные и гидроксильные группы в конформациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*, структура которых установлена комплексом физических методов (одномерной ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и двумерной ЯМР NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  спектроскопией, ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией).

2. Разработана методика ацилирования хлорангидридами тетракислот на основе *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена полифункциональных соединений, содержащих гидроксильные группы. Показано, что:

- Реакционная способность тетразамещённых сложноэфирными группами производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена в реакции со стерически затруднёнными аминоспиртами (2-амино-2-метилпропанол и 2-амино-2-этил-1,3-пропандиол) недостаточна для получения соответствующих производных аминолитом.
- Выход целевых продуктов в реакции со стерически затруднёнными аминоспиртами (2-амино-2-метилпропанол и 2-амино-2-этил-1,3-пропандиол) в большинстве случаев понижается вследствие сближения реакционных групп друг с другом, что приводит к получению трудноразделимых смесей частично замещённых продуктов.
- Реакция с дофамином (3-гидрокситирамин) приводит к образованию целевого продукта только в случае конфигурации *1,3-альтернат* (81%), что может быть связано с увеличением доли продуктов *O*-ацилирования для конфигурации *конус* и *частичный конус*.
- Использование хлорангидридных производных тетракислот *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена при увеличении количества гидроксильных групп в структуре аминоспирта (глюкозамин) без введения защитных групп не приводит к образованию целевых продуктов.

3. Предложена и реализована методика синтеза амидопроизводных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, основанная на применении активированных *n*-нитрофениловых эфиров.

4. Разработан метод получения *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих аминокислотные фрагменты (глицин, диглицин, иминодиуксусная кислота, L-аланин). Методом динамического светорассеяния доказано отсутствие наноразмерных ассоциатов этиловых эфиров глицин- и диглицинтиакаликсаренов в диапазоне концентраций  $10^{-2}$ – $10^{-4}$  моль/л в метаноле. Впервые синтезирован ряд гидразидов и фенилсемикарбазидов на основе полученных диацетат-, глицин- и диглицин-тиакаликс[4]аренов.

5. Методом пикратной экстракции определены экстракционные свойства *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, модифицированных фрагментами этиловых эфиров глицина и диглицина, по отношению к широкому кругу катионов металлов. Показано, что эффективность и селективность экстракции катионов металлов производными *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена зависит от конформации макроциклического кольца и, вследствие образования сильных внутримолекулярных связей, малоэффективна, за исключением связывания катиона серебра (I).

6. В случае модификации *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов 1- и 2-аминоантрахиноновыми фрагментами показана необходимость использования сильного



основания – карбоната калия. Впервые показана возможность использования амидоантрахиноновых производных на основе *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена в качестве флуоресцентных сенсоров на анионы различной геометрии и основности, а также в качестве мембранных переносчиков некоторых дикарбоновых кислот.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях

1. Стойков, И.И. Антрахинонамидные производные на основе *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена. Синтез и флуоресцентные свойства. / И. И. Стойков, Р. Р. Ситдилов, О. А. Мостовая // Журн. орг. химии. – 2014. – Т.50. – С.581–588.
2. Evtugyn, G.A. Dopamine Sensor Based on a Composite of Silver Nanoparticles Implemented in the Electroactive Matrix of Calixarenes. / G. A. Evtugyn, R. V. Shamagsumova, R. R. Sitdikov, I. I. Stoikov, I. S. Antipin, M. V. Ageeva, T. Hianik // Electroanalysis. – 2011. – V.23. – P.2281–2289.
3. Evtugyn, G.A. Electrochemical Aptasensor Based on a Macrocyclic Ligand Bearing Neutral Red. / G. Evtugyn, T. Kostyleva, R. Sitdikov, A. Porfireva, M. Savelieva, I. Stoikov, I. Antipin, T. Hianik // Electroanalysis. – 2012. – V.24. – P.91–100.
4. Стойков, И.И. Синтез стереоизомеров тетразамещенных по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих остатки глицина, диглицина и иминодиуксусной кислоты. / И.И. Стойков, Р.Р. Ситдилов, П.Л. Падня, И.С. Антипин // Ученые записки Казанского университета. Серия: Естественные науки. – 2010. – Т.152. – С.190–205.
5. Sitdikov, R.R. Synthesis and alkali metals picrate extraction study of *p-tert*-butylthiacalix[4]arene, containing iminodiacetic ether fragments in the lower rim. / R.R. Sitdikov, P.L. Padnya, I.S. Antipin, I.I. Stoikov // Book of abstracts Vth International Symposium Supramolecular Systems in Chemistry and Biology, Kyiv, Ukraine, 12 - 16 May, 2009. - Kyiv, 2009. - P.184.
6. Sitdikov, R.R. *p-Tert*-butylthiacalix[4]arene derivatives with hydroxyl- and amide groups. / R.R. Sitdikov, O.T. Alekseeva, I.S. Antipin, I.I. Stoikov // Book of abstracts Vth International Symposium “Design and Synthesis of Supramolecular Architectures”, Kazan, Russia, 12 – 16 October 2009. - Kazan, 2009. - P.136.
7. Sitdikov, R.R. Synthesis of tetrasubstituted on the lower rim *p-tert*-butylthiacalix[4]arenes with peptide and hydrazide fragments. / R.R. Sitdikov, P.L. Padnya, I.S. Antipin, I.I. Stoikov // Book of abstracts Vth International Symposium “Design and Synthesis of Supramolecular Architectures”, Kazan, Russia, 12 – 16 October 2009. - Kazan, 2009. - P.135.
8. Sitdikov, R.R. Synthesis of thiacalix[4]arene derivatives, tetrasubstituted by phenylurea fragments. / R.R. Sitdikov, R.T. Nosov, I.S. Antipin, I.I. Stoikov // Book of abstracts Vth International Symposium “Design and Synthesis of Supramolecular Architectures”, Kazan, Russia, 12 – 16 October 2009. - Kazan, 2009. - P.134.